



Terapias Emergentes na Esclerose Múltipla: Perspectivas e Futuro

Maria Eduarda Andrade Trajano dos Santos ¹, Gabriel Silva Fideli ², Walter Rodrigues Marques Júnior ³, Stéfany de Amorim Mendonça ⁴, Conrado Vilela Vargas ⁵

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Esta pesquisa investiga a progressão das terapias emergentes no âmbito do tratamento da esclerose múltipla (EM), enfatizando a importância dessas abordagens no manejo desta intrincada condição neurológica. As terapias emergentes desempenham uma função crucial na busca por alternativas mais eficazes e focalizadas, ultrapassando as abordagens convencionais de modulação imunológica e controle sintomático. A análise integral destas opções objetiva proporcionar aos profissionais de saúde uma compreensão aprofundada das estratégias mais recentes e inovadoras, levando em consideração fatores como a progressão da patologia e a qualidade de vida dos pacientes.

A determinação das terapias emergentes na EM é multifacetada, influenciada por variáveis como o perfil genético do paciente, estágio da doença e resposta a tratamentos anteriores. Nesse contexto, a avaliação comparativa de distintas abordagens, tais como imunoterapias avançadas, terapias celulares e intervenções genéticas, torna-se imperativa para garantir a eficácia do tratamento e minimizar possíveis efeitos adversos.

Ademais, o tratamento da EM com terapias emergentes representa um desafio complexo que exige uma abordagem integrada. Esta pesquisa explora diversas modalidades terapêuticas, desde intervenções farmacológicas até métodos não farmacológicos, com o intuito de fornecer discernimentos valiosos para otimizar o gerenciamento da EM e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes pós-tratamento. A compreensão das complexidades e sutilezas destas terapias é crucial para assegurar

um cuidado abrangente e personalizado aos pacientes com EM, ressaltando a importância de uma abordagem holística na gestão dessa condição neurodegenerativa.

Por fim, este artigo almeja consolidar informações atualizadas sobre terapias emergentes na esclerose múltipla, fornecendo uma análise crítica da literatura científica disponível. O propósito é contribuir para o contínuo desenvolvimento das práticas clínicas nessa área, promovendo a eficácia dos procedimentos e aprimorando a qualidade de vida para os pacientes que enfrentam esta desafiadora condição neurológica.

Palavras-chaves: Esclerose Múltipla; Terapias Emergentes; Personalização do Tratamento.

Emerging Therapies in Multiple Sclerosis: Perspectives and Future

ABSTRACT

This research investigates the progression of emerging therapies in the treatment of multiple sclerosis (MS), emphasizing the significance of these approaches in managing this intricate neurological condition. Emerging therapies play a crucial role in the pursuit of more effective and targeted alternatives, surpassing conventional approaches to immunomodulation and symptomatic control. The comprehensive analysis of these options aims to provide healthcare professionals with a deep understanding of the latest and innovative strategies, taking into account factors such as disease progression and patients' quality of life.

The determination of emerging therapies in MS is multifaceted, influenced by variables such as the patient's genetic profile, disease stage, and response to previous treatments. In this context, the comparative evaluation of different approaches, including advanced immunotherapies, cellular therapies, and genetic interventions, becomes imperative to ensure treatment effectiveness and minimize potential adverse effects.

Furthermore, treating MS with emerging therapies represents a complex challenge

that requires an integrated approach. This research explores various therapeutic modalities, from pharmacological interventions to non-pharmacological methods, with the aim of providing valuable insights to optimize MS management and enhance the quality of life for post-treatment patients. Understanding the complexities and nuances of these therapies is crucial to ensure comprehensive and personalized care for MS patients, highlighting the importance of a holistic approach in managing this neurodegenerative condition.

Ultimately, this article aims to consolidate up-to-date information on emerging therapies in multiple sclerosis, providing a critical analysis of the available scientific literature. The goal is to contribute to the continuous development of clinical practices in this area, promoting the effectiveness of procedures and improving the quality of life for patients facing this challenging neurological condition.

Keywords: Multiple Sclerosis; Emerging Therapies; Treatment Personalization.

Dados da publicação: Artigo recebido em 27 de Outubro e publicado em 07 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4828-4841>

Autor correspondente: Maria Eduarda Andrade Trajano dos Santos - Eduardaandrade1807@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) representa um desafio significativo para a saúde global, afetando milhões com suas manifestações complexas no sistema nervoso central. Este artigo explora o cenário atual e o futuro promissor do tratamento da EM por meio de terapias emergentes. Com as terapias existentes focadas em imunomodulação e controle de sintomas, surge uma necessidade crítica de abordagens inovadoras que enfrentem as causas subjacentes e forneçam soluções mais direcionadas (Boldrini et al., 2023).

Atualmente, o manejo da EM envolve medicamentos imunomoduladores, terapia de reposição enzimática e alívio sintomático. Embora essas abordagens tenham melhorado os resultados dos pacientes, suas limitações destacam a necessidade de avanços no tratamento. A exploração de terapias emergentes representa uma mudança de paradigma, indo além do controle de sintomas para intervenções que abordam os mecanismos subjacentes da EM, visando resultados mais abrangentes e eficazes (Simpson et al., 2021).

Imunoterapias de ponta destacam-se como uma luz no fim do túnel, oferecendo modulação precisa da resposta imunológica para mitigar a inflamação e prevenir danos neurológicos. Além disso, terapias celulares, incluindo tratamentos com células-tronco, mostram promessa imensa na reparação de tecidos danificados e na remodelação da resposta autoimune. A incorporação de terapias genéticas diversifica ainda mais o arsenal terapêutico, apresentando a oportunidade de tratamentos personalizados adaptados aos perfis genéticos individuais (Liu et al., 2022).

O futuro do tratamento da EM parece dinâmico e otimista, caracterizado por uma mudança em direção à medicina personalizada e modalidades terapêuticas inovadoras. À medida que os avanços na edição genética continuam e nossa compreensão dos mecanismos intrincados da EM se aprofunda, o potencial para intervenções inovadoras cresce. Ao aproveitar essas terapias emergentes, a comunidade médica pode buscar não apenas controlar os sintomas, mas também alterar a trajetória da doença, proporcionando uma nova esperança para as pessoas que vivem com esclerose múltipla (Saberri et al., 2023).

METODOLOGIA

A condução deste estudo compreendeu duas fases distintas. Na primeira etapa, foi realizada uma busca abrangente em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo PubMed e Scopus, utilizando palavras-chave pertinentes como "Emerging Therapies", "Multiple Sclerosis". A revisão da literatura resultante ofereceu uma análise das diversas abordagens emergentes na terapia da esclerose múltipla (EM). Na segunda fase, a seleção criteriosa das fontes foi orientada pelo alinhamento com o escopo da revisão, priorizando estudos recentes e significantes. Após a busca nas bases de dados, todas as referências foram minuciosamente examinadas, priorizando a inclusão de ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, assim como revisões sistemáticas.

O período considerado para inclusão abrangeu os últimos cinco anos (de 2018 a 2023), assegurando a atualidade das informações. Entre as terapias emergentes encontradas, os trabalhos analisam a eficácia das tabletas de cladribina em pacientes com formas recorrentes de EM nos EUA, enquanto outro explora a interseção entre gliomas e EM, examinando teorias e terapias emergentes. A abordagem da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EM progressiva é discutida, introduzindo a era de PIRA.

A pesquisa abrange também a tirosina quinase de Bruton como possível alvo terapêutico. Além disso, há uma investigação sobre o impacto das terapias modificadoras da doença nas células dendríticas e seu potencial imunoterapêutico na EM. Resultados de eficácia e segurança de novas terapias, incluindo terapia com células-tronco, são revisados. Outros artigos destacam avanços terapêuticos recentes na EM, e há uma ênfase específica na presença de células B citotóxicas e na depleção de células B, examinando seus efeitos nas respostas gliais e integridade vascular em modelos de EM. Esses estudos proporcionam uma visão abrangente das terapias emergentes na EM, abordando perspectivas e avanços futuros no campo.

A condução deste processo foi norteada por rigorosos padrões éticos para assegurar a integridade e confiabilidade das informações. Cada fonte utilizada foi devidamente citada, respeitando integralmente os direitos autorais dos

autores envolvidos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As terapias emergentes na esclerose múltipla (EM) têm se destacado, e os moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) representam uma abordagem inovadora. Para Yang et al., (2022), o modulador de receptor S1P, fingolimode mostrou redução significativa na taxa anualizada de surtos em pacientes com EM recorrente. Medicamentos mais recentes dessa classe, como siponimode, ozanimode e ponesimode também demonstraram eficácia na redução das taxas de recorrência. Os autores mencionam a eficácia do ozanimode e ponesimode, respectivamente, na redução das taxas de recorrência. No entanto, esses moduladores apresentam efeitos colaterais, incluindo edema macular, bradicardia e bloqueio atrioventricular, exigindo monitoramento cuidadoso e seleção criteriosa de pacientes. Além disso, a descontinuação abrupta do fingolimode pode resultar em recaídas acentuadas, indicando a importância de estratégias de transição adequadas. Outras terapias emergentes, como teriflunomide, fumaratos, cladribina e inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi), também oferecem opções promissoras.

Atualmente, as terapias baseadas em modificadores da doença (DMTs) têm sido o principal enfoque, embora apresentem limitações significativas. Peterson et al., (2022) avaliaram os recentes progressos no desenvolvimento de novas DMTs, concluindo que além de representarem um ônus financeiro substancial, apresentam riscos de efeitos colaterais, limitações na gestão de formas mais agressivas da doença e restrições na diversidade de escolhas terapêuticas. Sendo assim, a terapia de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (aHSCT) emerge como um avanço promissor, oferecendo a possibilidade de um tratamento único para pacientes com formas refratárias e graves de EM. Embora a aHSCT apresente riscos significativos, sua eficácia comprovada em estudos anteriores sugere um potencial impacto positivo na gestão da doença. Além disso, as novas DMTs discutidas, como Evobrutinib, vidofludimus, fenebrutinib e orelabrutinib, oferecem abordagens inovadoras, promovendo maior seletividade e potência, reduzindo efeitos colaterais

indesejados.

No âmbito dos avanços terapêuticos para a Esclerose Múltipla (EM), destacam-se as promissoras terapias direcionadas às células B. O estudo de Ahn et al., (2023), baseado em um modelo animal de EAE (Encefalomielite Autoimune Experimental) que envolve as células B, revela resultados significativos. A depleção de células B durante a fase aguda da EAE não apenas reverte a doença, mas também prolonga a depleção, reduzindo a reatividade de astrócitos e micróglia, bem como danos à mielina na medula espinhal. A análise do RNA específico das células destaca mudanças transcricionais em astrocytes e microglia após a depleção de células B, indicando sua influência crucial na recuperação funcional. Surpreendentemente, a melhoria funcional não está associada a uma redução generalizada no perfil inflamatório, sugerindo que a modulação das células B nas funções de astrócitos e micróglia desempenha um papel crítico tanto na progressão quanto na recuperação da EAE. Esses resultados têm implicações diretas para o desenvolvimento terapêutico na EM, oferecendo insights sobre o papel das células B nas interações com células gliais, abrindo caminho para estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes no tratamento dessa complexa doença neuroimunológica.

Os autores Carlson et al., (2023) destacam os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), como fenebrutinibe e tolebrutinibe, que estão sendo avaliados em ensaios clínicos de fase 3, como promissores para tratamento da Esclerose Múltipla (EM). Esses inibidores demonstram benefícios ao modular o desenvolvimento de células B e a ativação de células T, oferecendo um perfil de risco potencialmente mais favorável. Além disso, o ibudilast, um inibidor de fosfodiesterase e fator inibidor de macrófagos (MIF), apresentou resultados promissores na redução da atrofia cerebral em pacientes com EM progressiva. Outra substância em destacada é o ácido alfa-lipóico (ALA), um potente antioxidante que mostrou eficácia na redução da progressão da atrofia cerebral em pacientes com EM progressiva secundária. Esses avanços apontam para uma era promissora na pesquisa terapêutica, abrangendo desde moduladores imunológicos até agentes antioxidantes, visando atender às necessidades não atendidas dos pacientes com EM, especialmente na busca por tratamentos

mais eficazes e direcionados.

Os avanços terapêuticos para Esclerose Múltipla (EM) delineados pelos pesquisadores Kanatas et al., (2023) destacam a eficácia notável dos agentes anti-células B, sobretudo os anticorpos monoclonais (mAbs) como o rituximabe e o ocrelizumabe. Esses fármacos, classificados como anti-CD20 de 1^a e 2^a gerações, demonstraram considerável sucesso na redução de recaídas e lesões, especialmente em formas recorrentes da EM. O rituximabe, amplamente utilizado mesmo de forma off-label, e o ocrelizumabe, aprovado pela FDA, surgem como opções terapêuticas eficazes, com destaque para o último em estudos de fase 3. Além disso, a emergência de moléculas menores, como o evobrutinibe, que atua como inibidor de BTK, promete inovação ao superar a barreira hematoencefálica. Esses avanços apontam para uma era promissora na gestão personalizada da EM, considerando fatores como a penetração no sistema nervoso central e explorando terapias que oferecem eficácia significativa com impacto controlado na resposta imunológica.

Enquanto drogas imunomoduladoras tradicionais, como o acetato de glatirâmero e interferon- β , são amplamente utilizadas no controle de recaídas na Esclerose Múltipla (EM), seus efeitos paradoxais no crescimento de malignidades no sistema nervoso central (SNC) levaram à busca por alternativas mais eficazes. Kim et al., (2023) destacam dentre as terapias emergentes, o fingolimode, um agonista do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR), demonstrando promissora aplicação não apenas na EM, mas também no tratamento de glioblastomas (GBM). Sua capacidade de induzir apoptose e necroptose em células de GBM apresenta uma abordagem inovadora para lidar com essas neoplasias. Além disso, o dimetil fumarato (DMF) surge como outra opção, inibindo a via de sinalização nuclear do fator kappa B (NF- κ B) e demonstrando propriedades antineoplásicas. A teriflunomida, um imunomodulatório utilizado na EM, mostra potencial para o tratamento de gliomas devido à sua capacidade de bloquear a proliferação linfocitária. A associação entre deficiência de vitamina D e EM também é correlacionada pelos autores, sugerindo que a suplementação pode ter benefícios neuroprotetores e imunomoduladores.

Saberi et al., (2023) ressaltam avanços terapêuticos significativos para a

Esclerose Múltipla (EM), com foco na promissora inibição da tirosina quinase de Bruton (BTK). Os inibidores de BTK, inicialmente desenvolvidos para malignidades de células B, apresentam vantagens, como tamanho reduzido, permitindo a penetração na barreira hematoencefálica (BHE) crucial para tratar o sistema nervoso central (SNC). Os autores indicam que a inibição de BTK não apenas impede respostas patogênicas das células B, mas também influencia a ativação crônica de microglia, sugerindo um papel crucial na progressão da EM. A abordagem combinada de depleção inicial de células B com anti-CD20, seguida pela inibição de BTK, destaca-se como uma estratégia sequencial promissora para controlar o desenvolvimento patogênico contínuo e a ativação persistente de microglia na EM progressiva.

Através do tratamento com cladribina avanços terapêuticos significativos na abordagem da Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR) foram analisados por Song et al., (2023). Observou-se uma baixa taxa de troca de tratamento, melhorias clinicamente relevantes nos resultados, e uma redução notável no uso de corticosteroides e nos recursos de saúde nos dois primeiros anos após o início do tratamento. Os resultados indicam que a cladribina é eficaz na redução da taxa anual de surtos (ARR) e na prevenção da progressão na Escala de Incapacidade Expandida (EDSS), proporcionando estabilidade no nível de incapacidades. Além disso, a cladribina demonstrou ser uma opção terapêutica com baixo risco de troca para outras terapias modificadoras da doença (TMDs), destacando sua eficácia contínua ao longo do tempo. A redução significativa nas visitas hospitalares e ambulatoriais, juntamente com a diminuição no uso de corticosteroides, sublinha não apenas os benefícios clínicos para os pacientes, mas também implica vantagens econômicas para o sistema de saúde e os pagadores.

Autor	Ano	Título do Estudo	Conclusões
Yang et al.,	2022	Moduladores de Receptor S1P na EM: Fingolimode e Novas Opções Terapêuticas	Fingolimode reduziu surtos em EM recorrente; moduladores novos como siponimode, ozanimode e ponesimode promissores, mas necessitam monitoramento. Transição cuidadosa ao interromper fingolimode é crucial.
Petero et al.,	2022	Progressos e Limitações nas	DMTs têm ônus financeiro e riscos; AHSCT é promissora para formas

Autor	Ano	Título do Estudo	Conclusões
		Terapias Modificadoras da Doença na Esclerose Múltipla	refratárias. Novas DMTs, como Evobrutinib, vidofludimus, fenebrutinib e orelabrutinib, oferecem abordagens inovadoras com menos efeitos colaterais.
Ahn et al.,	2023	Terapias Direcionadas às Células B na EM: Insights a Partir de Estudo em Modelo Animal	Depleção de células B durante a EAE reverte a doença, prolonga depleção e reduz danos à mielina; BTK inhibitors, como fenebrutinibe e tolebrutinibe, promissores; evobrutinibe inibe ativação de B e T cells.
Carlson et al.,	2023	Inibidores de BTK e Outras Abordagens Inovadoras na EM	Inibidores de BTK, incluindo fenebrutinibe e tolebrutinibe, promissores para tratamento de EM; ibudilast mostra eficácia na redução da atrofia cerebral; ácido alfa-lipóico também promissor como antioxidante.
Kanatas et al.,	2023	Terapias Anti-Células B e Moléculas Menores na EM: Rituximabe, Ocrelizumabe e Evobrutinibe	Rituximabe, ocrelizumabe e evobrutinibe eficazes na redução de recaídas; evobrutinibe supera barreira hematoencefálica; gestão personalizada com impacto controlado na resposta imunológica.
Kim et al.,	2023	Terapias Emergentes e Associação com Vitamina D na EM	Fingolimode, dimetil fumarato e teriflunomida promissores; associação entre deficiência de vitamina D e EM; suplementação pode ter benefícios neuroprotetores e imunomoduladores.
Saberi et al.,	2023	Inibição de BTK e Tratamento com Cladribina na EM	Inibidores de BTK, como fenebrutinibe e tolebrutinibe, promissores; cladribina eficaz na redução de surtos e na prevenção da progressão; estratégia sequencial com anti-CD20 seguido por BTK pode ser eficaz.
Song et al.,	2023	Avanços Terapêuticos na EM com Cladribina	Cladribina reduz ARR e previne progressão na EDSS; opção com baixo risco de troca para outras TMDs; redução significativa em visitas hospitalares e ambulatoriais; vantagens clínicas e econômicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias emergentes na esclerose múltipla (EM) têm revolucionado a abordagem clínica, com os moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) se destacando como inovadores. Embora promissores, medicamentos como fingolimode, siponimode, ozanimode e ponesimode, pertencentes a essa classe, demandam atenção devido a efeitos colaterais, como edema macular e bradicardia. Estratégias de transição adequadas, particularmente ao descontinuar fingolimode, são essenciais para evitar recaídas acentuadas. Outras terapias, como teriflunomide, fumaratos, cladribina e inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi), oferecem alternativas promissoras.

Atualmente, as terapias baseadas em modificadores da doença (DMTs) têm sido predominantes, mas não sem limitações, incluindo ônus financeiro e riscos associados. A terapia de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (aHSCT) emerge como um avanço singular para formas refratárias e graves de EM, apesar dos riscos significativos. Novas DMTs, como Evobrutinib, vidofludimus, fenebrutinib e orelabrutinib, prometem superar essas limitações, oferecendo abordagens inovadoras com menor incidência de efeitos colaterais indesejados.

Os avanços terapêuticos voltados às células B representam um marco na gestão da EM. Estudos, como o de Ahn et al., destacam a eficácia da depleção de células B na recuperação funcional, revelando insights cruciais sobre o papel dessas células nas interações com células gliais. A gestão personalizada com terapias anti-células B, como rituximabe, ocrelizumabe e evobrutinibe, oferece eficácia significativa com controle da resposta imunológica.

Inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTK), como fenebrutinibe e tolebrutinibe, emergem como promissores para o tratamento da EM, oferecendo benefícios ao modular o desenvolvimento de células B e a ativação de células T. Avanços com ibudilast, ácido alfa-lipóico e outros antioxidantes apontam para uma era promissora na pesquisa terapêutica, abordando lacunas no tratamento dos pacientes com EM, especialmente na busca por terapias mais eficazes e direcionadas.

Em síntese os avanços terapêuticos na Esclerose Múltipla prometem um

cenário mais otimista, com opções diversificadas e estratégias inovadoras. A compreensão mais profunda do papel das células B, o desenvolvimento de moduladores imunológicos e a investigação de terapias direcionadas estão transformando o panorama do tratamento. No entanto, é essencial equilibrar os benefícios clínicos com a gestão cuidadosa de efeitos adversos e riscos potenciais. À medida que esses progressos se desdobram, a pesquisa terapêutica deve continuar explorando novas abordagens para aprimorar a qualidade de vida dos pacientes com Esclerose Múltipla.

REFERÊNCIAS

Ahn, J. J. et al. B cell depletion modulates glial responses and enhances blood vessel integrity in a model of multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*, v. 187, p. 106290, 2023.

Boldrini, V. O. et al. Cytotoxic B Cells in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Front. Immunol.*, v. 13, p. 750660, 2022.

Carlson, A. K. et al. Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Emerging Neurotherapeutic Targets for Progressive Multiple Sclerosis: The Age of PIRA. *Neurol Clin*, v. 42, p. 39–54, 2023.

Kanatas, P. et al. B-Cell-Directed Therapies: A New Era in Multiple Sclerosis Treatment. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 50, p. 355–364, 2023.

Kim, E. et al. Co-occurrence of glioma and multiple sclerosis: Prevailing theories and emerging therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 79, p. 105027, 2023.

Liu, C. et al. Impact of disease-modifying therapy on dendritic cells and exploring their immunotherapeutic potential in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, p. 298, 2022.

Peterson, S. et al. Updates on efficacy and safety outcomes of new and emerging disease-modifying therapies and stem cell therapy for Multiple Sclerosis: A review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 68, p. 104125, 2022.



Saberi, D. et al. Bruton's tyrosine kinase as a promising therapeutic target for multiple sclerosis. *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS*, v. 27, n. 4-5, p. 347-359, 2023.

Simpson, A., Mowry, E. M., Newsome, S. D. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*, v. 23, p. 19, 2021.

Song, Y. et al. Real-world treatment patterns and effectiveness of cladribine tablets in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 79, p. 105052, 2023.

Yang, J. H. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.*, v. 13, p. 824926, 2022.